

Stanowisko *American Diabetes Association*

# Oznaczanie glikemii u chorych na cukrzycę

## Tests of glycemia in diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S91–S93

Pomiar stężenia glukozy we krwi (glikemii) jest podstawowym badaniem wykorzystywanym w opiece diabetologicznej zarówno przez lekarzy, jak i przez chorych. Wyniki wielokrotnie wykonywanych pomiarów stanowią podstawę oceny skuteczności leczenia i są niezbędne do podejmowania decyzji dotyczących posiłków, wysiłku fizycznego i dawkowania leków, co ma na celu osiągnięcie jak najlepszego wyrównania glikemii.

Publikowane obecnie oficjalne stanowisko ADA (*American Diabetes Association*) przedstawia zalecenia dotyczące pomiarów glikemii wykorzystywanych w celu monitorowania stężenia glukozy u chorych na cukrzycę. Odnoszą się one zarówno do badań wykonywanych samodzielnie przez chorych w ramach samokontroli, jak i zlecanych przez lekarzy i wykonywanych w laboratorium. Nie obejmują one natomiast testów przesiewowych i diagnostycznych. Zalecenia powstały na podstawie pracy Goldsteina i wsp. [1] oraz zaleceń dotyczących pomiarów laboratoryjnych opracowanych przez *National Academy of Clinical Biochemistry* [2].

### Samokontrola

Od kilku lat samokontrola — pomiary glikemii wykonywane samodzielnie przez chorych — zrewolucjonizowała leczenie cukrzycy. Dzięki tej metodzie chorzy zyskali większy wpływ na wyrównanie stężenia glukozy. Jak wykazało badanie *Diabetes Control*

*and Complications Trial* (DCCT), uzyskanie normo- lub prawie normoglikemii w terapii chorych na cukrzycę (szczególnie leczonych insuliną) przynosi ogromne korzyści zdrowotne. Osiągnięcie docelowych wartości jest jednak możliwe tylko dzięki wielokrotnym pomiarom dokonywanym przez pacjentów w warunkach codziennego życia.

Omówieniu problemu samokontroli zostały poświęcone dwie konferencje ADA [3, 4].

### Zalecenia

1. Na podstawie wyników DCCT zaleca się osiągnięcie i utrzymanie normoglikemii lub prawie normoglikemii u większości osób chorych na cukrzycę, z zachowaniem bezpieczeństwa (bez hipoglikemii). Większość chorych na cukrzycę typu 1 może osiągnąć ten cel za pomocą samodzielnych pomiarów glikemii i dlatego wszystkie programy leczenia powinny ich zachęcać do codziennych badań. Jest to szczególnie ważne dla pacjentów leczonych insuliną lub pochodnymi sulfonylomocznika — umożliwi bowiem wykrycie i zapobieganie bezobjawowym hipoglikemiom. Częstość i czas wykonywania badań powinno się uzależnić od potrzeb i celów konkretnego pacjenta, ale większości chorych na cukrzycę typu 1 zaleca się 3–4 pomiary na dobę. Optymalnej częstości pomiarów u chorych na cukrzycę typu 2 nie określono, musi ona jednak zapewnić osiągnięcie docelowych wartości glikemii. Należy więc mierzyć glikemię na tyle często, by ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia hiper- i hipoglikemii. Częstsze pomiary obowiązują w przypadku zmian w dawkowaniu leków w obu typach cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2, u których cele wyrównania osiągnięto przy leczeniu dietą, nie określono znaczenia samodzielnych pomiarów glikemii.

Zalecenia zamieszczone w tej pracy opierają się na danych z publikacji: Tests of glycemia in diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1995; 18: 896–909

Copyright © 2004 by *American Diabetes Association*, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, supl. A, A137–A140

Tłumaczenie: lek. Monika Łukaszewicz

Wydanie polskie: Via Medica

2. Stosowanie samokontroli zaleca się u wszystkich chorych na cukrzycę leczonych insuliną, a także u osób leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub innymi lekami zwiększającymi sekrecję insuliny oraz u osób, u których trudno uzyskać docelowe stężenie glukozy. Dane wskazują, że tylko niewielka część chorych wykonuje samodzielne pomiary glikemii. Należałoby podjąć wysiłki w celu rozpowszechnienia tej metody. Istnieją również problemy utrudniające stosowanie samokontroli: koszty badania, niepełne zrozumienie potrzeby wykonywania oraz interpretacji testów zarówno przez chorych, jak i przez lekarzy, trudności psychologiczne i ból związany z nakłuciami palców w celu otrzymania kropli krwi, wymagania dotyczące czasu i częstości pomiarów, skomplikowana technika. Samokontrola powinna stać się procedurą dostępną dla wszystkich wymagających jej pacjentów. Należy ją wprowadzać poprzez opiekę diabetologiczną, działania rządowe i organizacje pozarządowe. Samokontrola powinna stanowić ważny element standardowych pakietów opieki zdrowotnej.
3. Dokładność pomiarów dokonywanych podczas samokontroli zależy od zastosowanych testów, glukometrów i sprawności chorego. Dlatego istotna jest kontrola wykonywania pomiarów przy wprowadzaniu metody oraz później, w regularnych odstępach czasu. Chory musi umieć samodzielnie wykonywać kalibrację aparatu oraz stosować roztwory kontrolne. Ponieważ w metodach laboratoryjnych stężenie glukozy oznacza się w surowicy krwi, więc część glukometrów i pasków testowych również odnosi odczyt wartości glikemii we krwi do stężenia glukozy w surowicy. Wartości glikemii w surowicy są 10–15% wyższe niż we krwi pełnej — chorzy na cukrzycę muszą zdawać sobie sprawę, czy ich pomiary dotyczą surowicy, czy pełnej krwi.
4. Stosowanie samokontroli wymaga odpowiedniej interpretacji wyników. Chorzy powinni wiedzieć, jak modyfikować skład posiłków, planować wysiłek fizyczny i dobierać dawkę leków, aby osiągać docelowe wartości glikemii. Lekarze i osoby zajmujące się edukacją diabetologiczną powinni regularnie sprawdzać właściwe stosowanie samokontroli w celu optymalizacji leczenia. Mimo że w wielu glukometrach istnieje możliwość przeniesienia danych do komputerowej bazy danych i analizy wyników, jednak nie ma dowodów pozwalających stwierdzić, że jest to lepsza kontrola glikemii niż zapisywanie wyników w dzienniczku samokontroli prowadzonych przez chorego.

## **Zalecenia dotyczące pomiarów glikemii w ambulatoryjnej opiece diabetologicznej**

### **Zalecenia**

1. Pomiary glikemii (np. badanie laboratoryjne lub pomiar glukometrem) powinny być ogólnie dostępne. Przy stosowaniu samokontroli i oznaczaniu glikowanych białek nie powinno się już wykorzystywać rutynowego laboratoryjnego oznaczania glukozy we krwi do oceny kontroli glikemii, a jedynie jako informację dodatkową lub przy sprawdzaniu innych metod. Można je ewentualnie stosować przy dostosowywaniu dawki leku hipoglikemizującego u chorego nieleczzonego insuliną.
2. W celu oceny dokładności wykonywania samokontroli można przeprowadzać w warunkach klinicznych jednoczesne pomiary w laboratorium i za pomocą glukometru. Jeśli takie porównanie wykonuje się przy użyciu aparatów przenośnych, a nie standardowych metod szpitalnych (laboratoryjnych), należy zawsze uwzględniać kontrolę jakości procedur. Z tego względu (w Stanach Zjednoczonych) zaleca się udział w programach doskonalących *College of American Pathologists*.
3. Do oznaczenia 24-godzinnej profilu glikemii stosuje się ciągły ambulatoryjny pomiar glikemii. Znajduje on zastosowanie w wykrywaniu bezobjawowych epizodów hipoglikemii. Jak dotąd, nie ustalono znaczenia 24-godzinnych pomiarów w zakresie obniżenia ryzyka powikłań cukrzycy.

### **Badania moczu**

Wprowadzenie samokontroli glikemii spowodowało znaczne ograniczenie wykonywania badań moczu u większości chorych.

Badanie glikozurii za pomocą pasków w warunkach domowych jest zwykle półilościowym pomiarem z pojedynczej próbki moczu, rzadziej — ze zbiórki z 4–24 godzin. Wartość glikozurii odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w czasie trwania zbiórki moczu. Jednak mimo względnie niskich kosztów i łatwości pobierania próbek ograniczenia tego badania powodują, że to samokontrola glikemii pozostaje metodą z wyboru w ocenie codziennego wyrównania.

### **Oznaczanie ciał ketonowych we krwi i w moczu**

Badanie obecności ciał ketonowych jest ważnym narzędziem diagnostycznym u chorych na cukrzycę typu 1. Obecność ciał ketonowych może wskazywać

na zagrażającą lub rozwiniętą kwasicę ketonową, która wymaga natychmiastowej interwencji medycznej. Wszyscy chorzy na cukrzycę powinni wykonać badanie moczu na obecność ciał ketonowych w okresie ostrych chorób, stresu, przy dłuższym podwyższeniu stężenia glukozy (np.  $> 300 \text{ mg/dl}$  [ $> 16,7 \text{ mmol/l}$ ]), w ciąży lub przy występowaniu jakichkolwiek objawów kwasicy ketonowej, to znaczy nudności, wymiotów, bólów brzucha.

Ciała ketonowe występują zwykle w moczu w ilościach śladowych, niewykrywalnych rutynowymi metodami. Ciała ketonowe mogą wystąpić w moczu osób zdrowych będących na czczo, szczególnie zaś u osób po krótkotrwałej głodówce. U kobiet ciężarnych ciała ketonowe występują aż w 30% próbek moczu rannego. Paski testowe zawierające nitroprusydek mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie przy obecności grup sulfhydrylowych, na przykład przy stosowaniu leku hipotensyjnego — kaptoprylu. Wyniki fałszywie ujemne mogą wystąpić przy dłuższej ekspozycji pasków na działanie powietrza lub gdy próbka moczu jest silnie zakwaszona, na przykład przy spożywaniu większych ilości kwasu askorbinowego.

Testy wykrywające obecność ciał ketonowych powinny być dostępne w każdej przychodni i klinice. Lekarze muszą jednak zdawać sobie sprawę z tego, że obecnie dostępne paski nie dają w pełni wiarygodnych wyników, które mogłyby służyć do diagnozowania i monitorowania kwasicy ketonowej. Badaniem z wyboru jest oznaczanie we krwi stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego. Są już dostępne paski do oznaczania tego metabolitu w warunkach domowych. Być może, po wykazaniu ich skuteczności, znajdą one zastosowanie u chorych z grupy ryzyka kwasicy ketonowej.

### Badania glikacji białek

Badania stężenia glukozy we krwi i w moczu oraz oznaczanie ciał ketonowych umożliwiają codzienną obserwację wyrównania cukrzycy. Nie są one jednak przydatne do obserwacji wyrównania w dłuższym okresie. Pomiary glikowanych białek, głównie hemoglobiny i białek surowicy krwi, znacznie poszerzyły możliwości oceny glikemii. Dzięki pojedynczemu pomiarowi każde takie badanie, dając obraz średniej glikemii w okresie kilku tygodni lub miesięcy, uzupełnia w ten sposób codzienną samokontrolę.

### Badanie stężenia hemoglobiny glikowanej

Hemoglobina glikowana (inne nazwy: glikohemoglobina, hemoglobina glikozylowana,  $\text{HbA}_{1c}$ , A1C,  $\text{HbA}_1$ ) to termin stosowany do określenia gru-

py stabilnych komponentów hemoglobiny, które powstają powoli na drodze nieenzymatycznej z hemoglobiny i glukozy. Szybkość tworzenia hemoglobiny glikowanej zależy od stężenia glukozy. Błona erytrocytów całkowicie przepuszcza glukozę i dlatego procent hemoglobiny glikowanej jest uwarunkowany średnią glikemią z poprzednich 120 dni, czyli czasu życia krwinki czerwonej.

Hemoglobinę glikowaną oznacza się w laboratoriach wieloma metodami. Metody te różnią się oznaczaną glikowaną komponentą hemoglobiny, możliwościami interakcji z innymi substancjami, zakresami normy. Jako standard w diagnostyce wybrano oznaczanie frakcji  $\text{HbA}_{1c}$ , a badanie takie określa się jako „test A1C”.

Wynik testu A1C stał się wyznacznikiem ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, analogicznie do roli, jaka w określaniu ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca przypada stężeniom frakcji lipidowych. Jednak optymalne zastosowanie tego pomiaru do określania ryzyka wymaga standaryzacji procedury laboratoryjnej. Bez standaryzacji nie można porównywać wyników wykonywanych w różnych laboratoriach, nawet jeśli obie pracownie stosują tę samą metodę. W 1996 roku w Stanach Zjednoczonych zaczęto wprowadzać *The National Glycohemoglobin Standardization Program* (<http://web.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html>), sponsorowany częściowo przez *American Diabetes Association* [5], którego celem jest standaryzacja testów A1C zgodnie z wartościami badania DCCT. Każdego roku po przejściu rygorystycznych kontroli jakości producenci zestawów do testów A1C otrzymują „certyfikat zgodności z metodą referencyjną DCCT”. Zaleca się stosowanie w laboratoriach jedynie w ten sposób sprawdzonych metod oznaczania, a także stosowanie próbek z krwi pełnej obok próbek liofilizowanych — według zaleceń *College of American Pathologists*. Niezależnie od metody oznaczenia, wszystkie wyniki powinny być przedstawione w postaci: „% $\text{HbA}_{1c}$ ” lub „% ekwiwalentu  $\text{HbA}_{1c}$ ”.

Badanie hemoglobiny glikowanej powinno się wykonywać rutynowo u wszystkich chorych na cukrzycę, na początku leczenia w celu ocenę stanu wyjściowego, potem jako element stałej opieki. Ponieważ wynik testu A1C mówi o średniej glikemii w ostatnich 2–3 miesiącach, zaleca się wykonywanie pomiaru co około 3 miesiące. Pozwala to na ocenę wyrównania metabolicznego i umożliwia utrzymanie glikemii w docelowym zakresie. Dla konkretnego pacjenta rzeczywista częstość wykonywania tego oznaczenia zależy od stosowanej metody leczenia i oceny lekarza. Nie ma obecnie kontrolowanych badań, które mogłyby być podstawą do stworzenia

Tabela 1. Zależności między stężeniem A1C a średnim stężeniem glukozy [4]

A1C (%)	Średnie wartości glikemii	
	[mg/dl]	[mmol/l]
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

szczegółowych zaleceń. Eksperci zalecają jednak przeprowadzenie testu A1C 2 razy w roku u chorych osiągniętych cele leczenia oraz częściej — co kwartał — u tych, u których kontrola glikemii nie jest zadowalająca lub u których wprowadza się zmiany w terapii.

Właściwa interpretacja wyniku testu A1C wymaga od lekarzy zajmujących się opieką diabetologiczną pełnego zrozumienia związku między tym wynikiem a średnią glikemią, znajomości kinetyki HbA<sub>1c</sub> oraz specyficznych ograniczeń metody oznaczania. Dostępne dane z badania DCCT porównujące wyniki testu A1C i średnie glikemie przedstawiono w tabeli 1 [6], ale wartości te należy traktować ostrożnie przy stosowaniu metody oznaczania, która nie ma certyfikatu zgodności z metodą referencyjną DCCT.

Wartości testu A1C u chorych na cukrzycę stanowią pewne kontinuum; mogą być zupełnie prawidłowe lub tylko niewiele podwyższone u pacjentów, u których cukrzyca jest dobrze wyrównana, i mogą być podwyższone nawet 2- i 3-krotnie, wykazując ekstremalne hiperglikemie. Cele leczenia powinny być zindywidualizowane, ale powinno się uwzględniać wyniki takich badań, jak DCCT, wykazujących związek między wartościami testu A1C a ryzykiem rozwoju wielu przewlekłych powikłań cukrzycy. Według zaleceń *American Diabetes Association* powinno się dążyć do uzyskania wartości testu A1C poniżej 7%, a jeśli stale przekracza ona powyższe wartości docelowe, należy wprowadzać zmiany w leczeniu. Te zalecenia odnoszą się do wyników otrzymywanych metodą posiadającą certyfikat zgodności z metodą referencyjną DCCT.

### Glikowane białka surowicy

Białka surowicy podlegają, podobnie jak hemoglobina, procesowi glikacji. Stopień glikacji białek surowicy, głównie albumin, oddaje średnie stężenie glukozy przez okres krótszy niż hemoglobina gliko-

wana. Czas półtrwania białek surowicy wynosi bowiem 14–20 dni, a średni czas przeżycia erytrocyta około 120 dni. Pomiary całkowitego glikowanego białka (GSP, *Glycated serum protein*) i glikowanej albuminy osocza (GSA, *glycated serum albumin*) korelują nie tylko ze sobą, ale także z pomiarem HbA<sub>1c</sub>. W sytuacjach, w których niemożliwe jest oznaczenie HbA<sub>1c</sub> (np. w anemii hemolitycznej), można wykorzystywać pomiar GSP.

Opisano dotychczas kilka metod pomiaru całkowitego GSP lub GSA. Jedną z nich — najszerzej stosowaną — to oznaczenie fruktozaminy. Wartości GSP mogą ulegać zmianom podczas ostrych chorób układowych i w schorzeniach wątroby, które wpływają na syntezę i klirens białek surowicy.

Pojedynczy pomiar GSP pozwala na ocenę stanu glikemii w okresie poprzedzających 1–2 tygodni, natomiast pojedynczy test A1C daje ocenę okresu znacznie dłuższego, 2–3 miesięcy.

Pomiar GSP (włączając fruktozaminę) stosuje się do obserwacji zmian krótkoterminowych (1–2 tygodnie), na przykład w ciąży u osoby chorej na cukrzycę lub przy wprowadzaniu zmian w leczeniu. Jak dotąd, nie ma jeszcze kontrolowanych badań dowodzących przydatności tego oznaczenia w takich sytuacjach klinicznych.

Pomiar GSP, niezależnie od rodzaju zastosowanej metody, nie powinien stanowić ekwiwalentu testu A1C, ponieważ określa wyrównanie glikemii w krótkim okresie. Badanie to powinno się wykonywać co miesiąc, aby uzyskać tę samą informację, którą uzyskuje się testem A1C co kwartał. W przeciwieństwie do HbA<sub>1c</sub> nie wykazano, jak dotychczas zależności między GSP a rozwojem lub postępem przewlekłych powikłań cukrzycy.

### PIŚMIENNICTWO

- Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R.A., Malone J.I., Nathan D., Peterson C.M.: Tests of glycemia in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1995; 18: 896–909.
- Sacks D.S., Bruns D.E., Goldstein D.E., Maclaren N.K., McDonald J.M., Parrott M.: Guidelines and recommendations for laboratory analyses in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 750–786.
- American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1994; 17: 81–86.
- American Diabetes Association: Self-monitoring of blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1987; 10: 93–99.
- Little R.R., Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.-M., Myers G.L., Sacks D.B., Goldstein D.E.: The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1985–1992.
- Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.M., Little R.R., England J.D., Ten-til A., Goldstein D.E.: Defining the relationship between plasma glucose and HbA<sub>1c</sub>: analysis of glucose profiles and HbA<sub>1c</sub> in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–278.